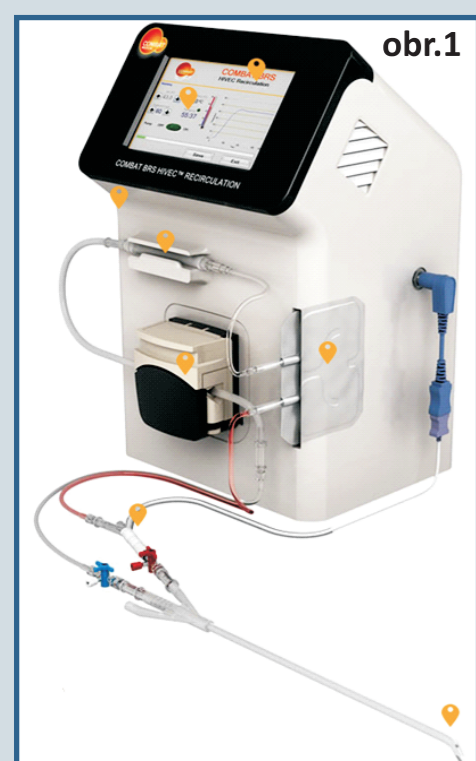


INTRAVEZIKÁLNÍ CHEMOTERAPIE S VYUŽITÍM TEPELNÉ ENERGIE U PACIENTŮ S UROTELIÁLNÍM KARCINOMEM MOČOVÉHO MĚCHÝŘE BEZ INVAZE SVALOVINY – NAŠE PRVNÍ ZKUŠENOSTI

¹Brisuda A, ¹Babjuk M, ¹Kralovanská P, ¹Stolz J, ¹Čechová M, ¹Koldová M
¹Urologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Úvod a cíl

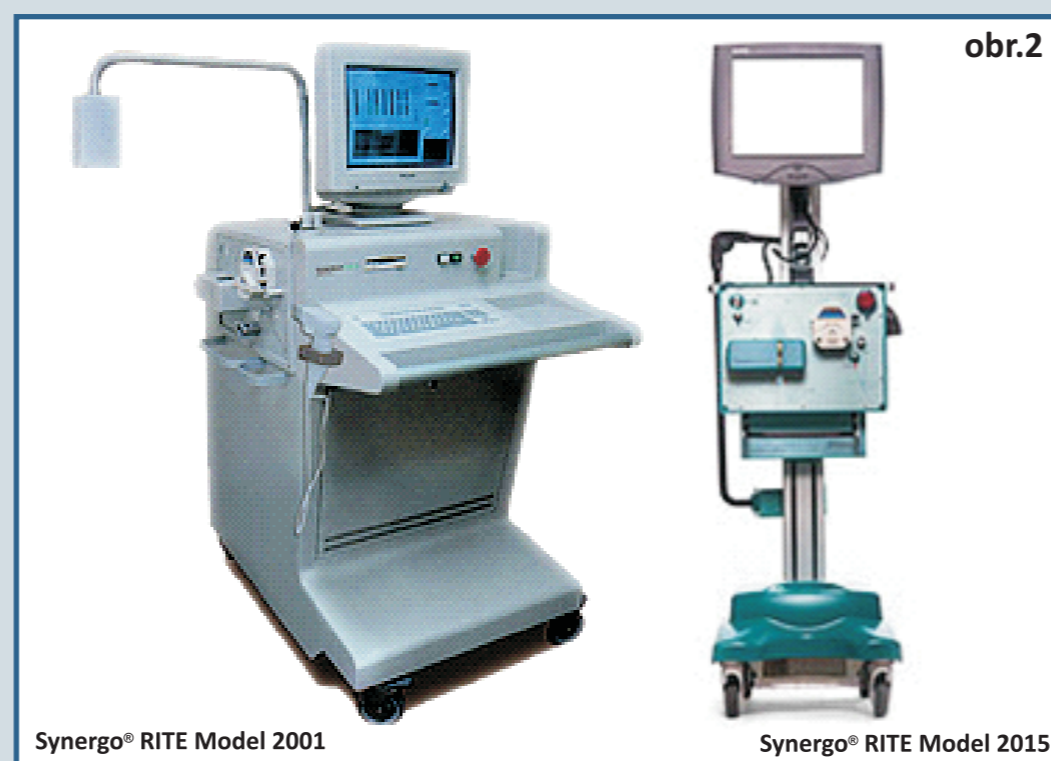
Intravezikální chemoterapie je používána k redukci frekvence recidiv po transuretrální resekcii (TUR). V souvislosti se sníženou dostupností BCG vakcíny se dostává do popředí využití energie s tvorbou tepla při intravezikální instilaci. V současné době již existují data z dlouhodobějších zkušeností s chemohypertermií Synergo (1) (Obr. 1). Termoterapie je nová metoda spočívající v zahřátí instilovaného chemoterapeutika (Obr. 2). V obou případech je umožněna jeho lepší penetrace do buněk nádoru. Cílem sdělení je prezentace našich zkušeností s oběma metodami.



HIVEC recirkulační systém

(Hyperthermic Intra-Vesical Chemotherapy)

Systém Combat je uzavřený, suchý, zevní systém, který ohřívá roztok Mitomycinu C a za konstantního tlaku jej recirkuluje přes močový měchýř. Teplota se udržuje konstantní 43 °C, průtok je 200 ml/min přes trojcestný katetr. Výměnný set Combat BRS (neresterilizovatelný) se skládá z aluminiového výměníku tepla, teplotní sondy, hadic a trojcestného kateteru o kalibru 16 F. Na konci každé instilace je obsah měchýře a celého setu vypuštěn přímo do sběrného sáčku, což minimalizuje kontakt obsluhy a pacienta s chemoterapeutikem.



Systém Synergo má zabudovaný vlastní počítač a software. Jedná se o intravezikální irigační systém a jednotku, která dodává do tkáně energii. Systém zahrnuje radiofrekvenční (RF) generátor, který dodává RF energii o kmitočtu 915 MHz, recirkulační jednotku, mikroprocesor a software. Ovládání probíhá na dotykové obrazovce, kde jsou po celou dobu zobrazeny všechny aktuální parametry a průběh instilace lze dle potřeby modifikovat. Speciální katetr obsahuje několik sond, které měří aktuální teplotu stěny měchýře na několika místech. Roztok s Mitomycinem C recirkuluje přes močový měchýř a je, na rozdíl od termoterapie, průběžně chlazen. Rychlost recirkulace lze průběžně měnit, stejně tak i množství energie dodané do stěny měchýře. Ve srovnání s termoterapií se jedná o složitější, časově náročnější a dražší systém, nicméně vzhledem k možnosti individuálního nastavení u konkrétního pacienta (dle typu tkáně, např. jizvy po TUR, vazodilatace, prokrvení apod.) sofistikovanější.

Metodika

Od 12/2015 probíhá terapie Synergo u 3 pacientů s velmi rizikovým karcinodem (1 pacient s recidivou CIS po předchozí terapii BCG, 2 pacienti s recidivujícími multifokálními high grade tumory).

Všichni absolvují ablační protokol (8 aplikací 80 mg Mitomycinu C á týden s následnou udržovací fází). Termoterapii podstoupilo od 12/2014 celkem 5 pacientů s vysokým rizikem progresu a vysokým, resp. středním rizikem recidivy dle EORTC (40 mg Mitomycinu C, instilace 50-60 minut, teplota 43-45 °C). U dalších 5 pacientů léčba v současné době probíhá (vždy 4 instilace á týden a dále 6 instilací á měsíc) (Tab. 1).

Tab.1 Pacienti léčení intravezikální termoterapií Mitomycinem C (HIVEC)

Pohlaví	Věk	Histologie TUR	Histologie reTUR	Riziko recidivy (EORTC)	Riziko progresu (EORTC)	Počet aplikací	Alergická reakce	Ukončení	Sledování (měsíce)	Recidiva
muž	43	pTa HG	0	3	3	9	ano	květen 2015		ano
muž	69	pT1 HG	neg.	2	3	7	ano	červen 2015	14	ne
žena	69	pT1 HG	neg.	2	3	10	ne	říjen 2015	10	ne
žena	68	pT1 HG	neg.	2	3	10	ne	srpen 2015	12	ne
muž	77	pT1 HG	neg.	3	3	10	ne	červen 2015	14	ne
muž	73	pT1 HG	pTa LG	2	3	9	ne	in cursu		
muž	52	pTa LG	0	2	2	7	ne	in cursu		
žena	42	pTa LG	0	2	2	6	ne	in cursu		
muž	72	pT1 HG	pTa HG	3	3	5	ne	září 2016		ano
muž	55	pTa HG	0	2	2	4	ne	in cursu		

Výsledky

Všichni 3 pacienti léčení Synergem měli negativní TUR po úvodním cyklu a v současné době podstupují udržovací fázi léčby. Jeden z nich měl při vstupní cystoskopii v měchýři drobnou recidivu, která v průběhu léčby vymizela. Instilace probíhají u dvou pacientů bez komplikací, u třetího pacienta se v průběhu udržovací fáze léčby objevily dysurie a inkontinence s rozvojem malokapacitního měchýře a hydronefrózy. U tohoto nemocného byla léčba ukončena. Kontrolní TUR byl u všech 3 pacientů bez nádoru. U 2/5 pacientů s termoterapií musela být léčba předčasně ukončena pro alergickou kožní reakci. Jeden pacient měl pTa low grade recidivu 3 měsíce po ukončení léčby, ostatní (4/5) jsou bez recidivy (sledování 10-14 měsíců). Z pěti pacientů, u kterých léčba stále probíhá, měl jeden po 5. instilaci mnohočetnou recidivu (vysoké riziko recidivy i progresu) (Tab. 1). U zhruba poloviny pacientů se během instilací alespoň jednou vyskytly komplikace v oblasti dolních močových cest (dysurie, cystitida, mírná hematurie), které byly vždy bez potíží zvládnuty a nebyly důvodem přerušování léčby.

Závěr:
Adjuvantní chemoterapie s využitím tepelné energie představuje alternativní léčebnou metodu volby v situaci absence BCG. K ověření onkologické efektivity s přijatelnou mírou nežádoucích účinků je u obou metod potřeba rozsáhlých prospektivních studií s dostatečně dlouhou dobou sledování.

Literatura:

(1) Tom J.H. Arends, Ofer Nativ, Massimo Maffezzini, Ottavio de Cobelli, Giorgio Canepa, Fabrizio Verweij, Boaz Moskovitz, Antoine G. van der Heijden, J. Alfred Witjes. Results of a Randomised Controlled Trial Comparing Intravesical Chemohyperthermia with Mitomycin C Versus Bacillus Calmette-Guérin for Adjuvant Treatment of Patients with Intermediate- and High-risk Non-Muscle-invasive Bladder Cancer. European Urology, Volume 69 Issue 6, June 2016, Pages 1046-1052